

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 74 25928**

---

(54) **Naphtalimides substitués.**

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>2</sup>). **A 61 K 31/395; C 07 D 221/14, 227/06.**

(22) Date de dépôt ..... **25 juillet 1974, à 15 h 39 mn.**

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... **B.O.P.I. — «Listes» n. 8 du 20-2-1976.**

---

(71) Déposant : Société dite : **LABORATORIOS MADE, S.A.,** résidant en Espagne.

(72) Invention de : **Cristobal Martinez Roldan, Miguel Fernandez Brana et José Maria Castellano  
Berlanga.**

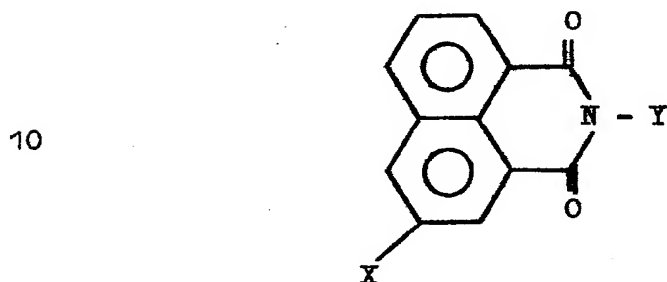
(73) Titulaire : *Idem* (71)'

(74) Mandataire : **Harlé et Léchopiez.**

---

La présente invention concerne de nouveaux naphthalimides substitués sur l'azote et à la position 3, leurs dérivés, ainsi qu'un procédé pour leur préparation. Ces nouveaux produits présentent de précieuses propriétés cytostatiques et raticides.

5 Ces produits ont la formule générale suivante :



15 où X est un groupe nitro et Y un groupe 2-diméthylaminoéthyle, 2-diéthylaminoéthyle, 2-(N-pyrrolidino)-éthyle ou 2-(N-pipéridino)-éthyle.

La méthode générale de synthèse de ces produits est fondée sur la réaction du dérivé activé correspondant de l'acide 3-nitronaphtalique, l'anhydride dans le cas envisagé, avec l'amine  
20 primaire correspondante, au sein d'un solvant adéquat, le produit obtenu étant cristallisé dans un solvant approprié.

Les exemples suivants précisent la mise en oeuvre de l'invention, sans présenter un caractère limitatif.

25 Exemple 1 : (X = NO<sub>2</sub> ; Y = CH<sub>2</sub> - N - (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

Dans un matras Erlenmeyer de 250 ml de capacité, pourvu d'un agitateur électromagnétique, on place 7,29 g (0,03 mole) d'acide 3-nitronaphtalique et 50 ml d'éthanol, puis on y ajoute,  
30 d'un seul coup, 2,64 g (0,03 mole) de N,N-diméthyl-éthylènediamine. Le mélange est agité pendant deux heures et le solide formé est filtré et recristallisé d'un mélange diméthylformamide-eau, de la façon habituelle.

Le N-(2-diméthylaminoéthyl)-3-nitronaphtalimide est un  
35 solide jaune, P.F. = 139-40°C (sans correction).

Analyse :

Calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

C = 61,33; H = 4,82 ; N = 13,41

Trouvé C = 61,35; H = 4,82 ; N = 13,16

Exemple 2 : (X = NO<sub>2</sub> ; Y = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).

Dans un matras Erlenmeyer de 250 ml de capacité, pourvu d'un agitateur électromagnétique, on place 6,1 g (0,025 mole.)  
5 d'anhydride 3-nitronaphtalique et 50 ml d'éthanol, puis on ajoute, d'un seul coup, 2,9 g (0,025 mole) de N,N-diéthyl-éthylène-diamine. Le mélange est agité pendant deux heures et le solide formé est filtré et cristallisé de l'éthanol.


Le N - (2-diéthylaminoéthyl)-3-nitronaphtalimide est un  
10 solide jaune-brun, P.F. = 120- 21°C (sans correction).

Analyse :

Calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

C = 63,33; H = 5,61 ; N=12,30

Trouvé C = 63,20; H = 5,47 ; N=12,35

15 Exemple 3 : (X = NO<sub>2</sub> ; Y = CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - N  )

Dans un matras Erlenmeyer de 250 ml de capacité, pourvu d'un agitateur électromagnétique, on place 6,1 g (0,025 mole) d'anhydride 3-nitronaphtalique et 50 ml d'éthanol, puis on y  
20 ajoute d'un seul coup 2,8 g (0,025 mole) de N-(2 aminoéthyl) pyrrolidine. Le mélange est agité pendant deux heures et le solide formé est filtré et cristallisé d'un mélange éthanol-eau, de la façon habituelle.


Le N - 2 - (N-pyrrolidino)-éthyl-3-nitronaphtalimide  
25 est un solide jaune-brun, P.F. = 145-46°C (sans correction).

Analyse :

Calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

C = 63,70 ; H = 5,04 ; N = 12,38

trouvé C = 63,45 ; H = 5,10 ; N = 12,09

30 Exemple 4 : (X = NO<sub>2</sub> ; Y = CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - N  )

Dans un matras Erlenmeyer de 250 ml de capacité, pourvu d'un agitateur électromagnétique, on place 6,1 g (0,025 mole) d'anhydride 3-nitronaphtalique et 50 ml d'éthanol, puis on y ajoute, d'un seul coup, 3,0 g (0,025 mole) de N-(2-aminoéthyl)-  
35 pipéridine. Le mélange est agité pendant deux heures et le solide formé est filtré et cristallisé de l'éthanol.

Le N - 2 -(N-pipéridino)-éthyl-3-nitronaphtalimide est un solide jaune-brun, P.F. 136-37°C (sans correction).

## Analyse :

Calculé pour  $C_{19}H_{19}N_3C_4$ 

C = 64,57 ; H = 5,41 ; N = 11,89

Trouvé C = 64,75 ; H = 5,53 ; N = 11,69

5 Les produits objets de l'invention sont les suivants :

- 1) N - 2-(N-pipéridino)éthyl-3-nitronaphtalimide
- 2) N - (2-diéthylamino-éthyl)-3-nitronaphtalimide
- 3) N - (2-diméthylamino-éthyl)-3-nitronaphtalimide
- 4) N - 2-(N-pyrrolidino)-éthyl-3-nitronaphtalimide

10 Les indications de ces quatre produits sont les suivantes:

- a) Agents cytostatiques ayant une forte activité.
  - b) Agents raticides et muricides ayant une structure tout à fait nouvelle et présentant un grand intérêt en raison de la faible quantité nécessaire pour obtenir cette action, et dont l'effet
- 15 n'est pas instantané, ce qui ne pousse pas les rats à associer les morts avec l'appât.

Des expériences comparatives ont été accomplies avec des substances ayant la même action dans chaque terrain d'application.

A.- Comme agents cytostatiques

- 20 Pour l'étude de l'action cytostatique, la 6-mercaptopurine a été utilisée en tant que produit de comparaison et l'étude a été effectuée sur des cellules He-La, en calculant la dose inhibitrice 50 ( $DL_{50}$ ) pour chaque produit conforme à l'invention. En outre, une étude comparative des toxicités des produits de l'in-
- 25 vention et de la 6-mercaptopurine a été réalisée. On a reporté dans le Tableau I les valeurs des  $DL_{50}$ , des doses létales zéro ( $DL_0$ ) ou dose maximum tolérée de la dose létale 50 ( $DL_{50}$ ) et du taux thérapeutique. Les valeurs des  $DL_0$  et  $DL_{50}$  sont exprimées en mg/souris.

TABIEAU I

PRODUIT	DI <sub>50</sub>	DL <sub>0</sub>	DL <sub>50</sub>	Taux thérapeutique
1) N- 2-(N-pipéridino)éthyl-3-nitronaphtalimide	1	0,5 mg	2 mg	2
2) N-(2-diéthylamino-éthyl)-3-nitronaphtalimide	1	0,15 mg	2 mg	2
3) N-(2-diméthylamino-éthyl)-3-nitronaphtalimide	0,05	0,2 mg	0,30 mg	6
4) N-2-(N-pyrrolidino)-éthyl-3-nitronaphtalimide	0,03	0,2 mg	0,38 mg	12,6
6-mercaptopurine	1	1 mg	5 mg	5

On constate que :

- a) Les produits 1 et 2 ont la même activité cytostatique que la 6-mercaptopurine.
- b) Les produits 3 et 4 ont une plus forte activité cytostatique que la 6-mercaptopurine
- c) Les produits 3 et 4, quoique plus toxiques, ont un taux thérapeutique plus élevé que celui de la 6-mercaptopurine.

B.- Comme agents raticides

Les quatre produits conformes à l'invention ont été administrés à des souris albinos I.C.R. Swiss, pendant 7 jours. L'administration a été effectuée par mélange des produits avec les aliments habituels des souris et aux concentrations de 1 %, 0,5% et 0,1 %. Deux mangeoires ont été placées dans chaque cage, l'une d'entre elles avec des aliments normaux et l'autre avec des aliments auxquels on avait associé les produits selon l'invention, aux concentrations indiquées plus haut. Les aliments des deux mangeoires ont été pesés journalièrement afin de vérifier si les animaux les distinguaient. La Warfarine (3 alpha-acétate-benzyl 4-hydroxy-cumarine) a été utilisée comme produit de comparaison.

Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau II, sous forme de la dose nécessaire pour entraîner la mort au bout de sept jours.

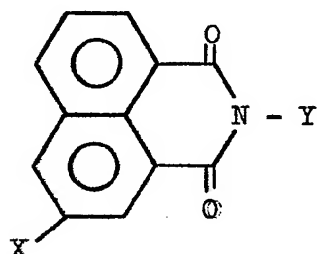
TABLEAU II

<u>PRODUIT</u>	<u>DOSE A PRENDRE EN SEPT JOURS</u>
Warfarine -	35 mg/kg
Produit 1	80 mg/kg
Produit 2	13 mg/kg
Produit 3	6,6 mg/kg
Produit 4	6,6 mg/kg

Il faut remarquer que la mort des souris a lieu plusieurs jours après la première prise de ces produits. Les produits 2, 3 et 4 montrent une forte supériorité comme agents raticides et muricides par rapport à la Warfarine. Les souris n'ont pas associé les morts avec la prise des aliments et n'ont pas distingué l'aliment normal de celui qui était mortel. Il est important de remarquer que les produits 2, 3 et 4 revendiqués sont plus toxiques et possèdent par conséquent un plus grand pouvoir muricide que la Warfarine.

# REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation industrielle de naphtalimides substitués sur l'azote et à la position 3, et de leurs dérivés de formule

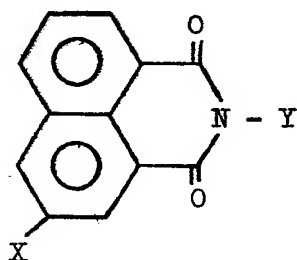


où X est un groupe nitro et Y un groupe 2-diméthylamino-éthyle, -2-diéthylamino-méthyle, 2-(N-pyrrolidino)-éthyle ou 2-(N-pipéridino)-éthyle, caractérisé par la réaction d'un dérivé activé de l'acide 3-nitronephthalique avec l'amine primaire correspondante, au sein d'un solvant adéquat, le produit obtenu étant cristallisé au sein d'un solvant approprié.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le dérivé actif de l'acide est l'anhydride.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme amine primaire la N,N-diméthyl-éthylènediamine, la N,N-diéthyl-éthylènediamine, la N-(2-aminoéthyl)-pyrrolidine ou la N-(2-amino-éthyl)-pipéridine.

3. Naphtalimides substitués sur l'azote et à la position 3, de formule



où X est un groupe nitro et Y un groupe 2-diméthylaminoéthyle, 2-diéthylaminoéthyle, 2-(N-pyrrolidino)-éthyle ou 2-(N-pipéridino)éthyle.

4. Préparation pharmaceutique qui contient comme ingrédient actif au moins un des naphtalimides substitués selon la revendication 3.

5. Préparation raticide contenant, comme ingrédient actif, au moins un des naphtalimides substitués selon la revendication 3.